

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-47045

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)5月24日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 M 5/315

発明の数1(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願昭61-243122

(22) 出願日 昭和61年(1986)10月15日

(65) 公開番号 特開昭63-97173

(43) 公開日 昭和63年(1988)4月27日

審判番号 平6-3803

(71) 出願人 999999999

株式会社大協精工

東京都墨田区墨田 3 丁目38番 2 号

(72) 発明者 奥田 保

東京都墨田区墨田 3 丁目38番 2 号 株式会

社大協ゴム精工内

(72) 発明者 村木 朝康

千葉県我孫子市青山台 1-1-4

(74) 代理人 弁理士 内田 明 (外2名)

審判の合議体

審判長 橋岡 時生

審判官 赤坂 信一

審判官 宮坂 初男

(56) 参考文献 特開 昭59-85668 (J P, A)

実開 昭57-176244 (J P, U)

実公 昭52-19435 (J P, Y 2)

(54) 【発明の名称】 積層した注射器用滑栓

【特許請求の範囲】

【請求項1】 医薬品容器を兼ねた注射器の滑栓であつて、ゴム弾性体からなり、その薬液との接触部分及び注射器外筒内面との摺動部分の全面を着色された厚さ0.010~0.1mmのテトラフロロエチレン樹脂フィルムにて積層した注射器用滑栓。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は医薬、医薬分野に於いて薬液を人体及び動物に投与する際に用いられる注射器の滑栓に関するものである。

【従来の技術】

注射器には外筒、内筒をガラスで摺り合わせとしたもの、又は、外筒及び吸子ロッドをポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート等の樹脂製とし、そのロッ

ド先端にゴム又は熱可塑性エラストマーからなる弾性体を装着してシール材とした構成のもの等がある。この外筒と樹脂及びゴム状弾性体からなる滑栓との組み合わせは、現在最も世に広く使用されている。

又、近年ガラス外筒へあらかじめ薬剤を封入しておき、そこへゴム弾性体滑栓にて、シールした薬剤容器兼注射器が使用されている。

さらに注射器の滑栓に起因した注射薬の品質低下を防止することを目的として、弗素系樹脂の薄膜を滑栓の薬液接触部へ部分的にコーティング又は、積層した技術（実公昭52-19435号公報）、滑栓をポリエチレン（以下、P Eと略す）、ポリプロピレン（以下PPと略す）にて、ゴムにラミネートする技術（実公昭55-32602号公報）滑栓に部分的にフッ素系樹脂フィルムを積層する技術（西独特許3346351 A1号明細書）等が有るが、いずれの場

合もゴム状弾性体滑栓の耐薬品性を向上させることを主眼としており、その摺動性改善の機能は考慮されてない。

従つて現在は注射器外筒の内壁及び滑栓に相当量のシリコンオイルを塗布してゴム状弾性体滑栓の摺動性を維持し、一般に使用されており、シリコンを使用していない医薬用注射器は上市されてないのが1986年8月現在での現状である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

近年、国内外の医薬界に於いて注射薬中の異物、微粒子による人体への悪影響が問題視され、又米国に於いてはその規制の為に法制化がされている。特にシリコンオイルがその薬剤に対する異物、微粒子の主因となつており、その対策が待たれていた。

本発明者等はこれを解決すべく、先にテトラフロロエチレン-エチレン共重合体フィルムで積層した注射器用栓又は薬液容器兼注射器を特願昭60-281083号、同60-293070号明細書にて提案した。

本発明は上記した本発明者らの先願発明のさらなる改良を目的としてなされたものである。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は医薬品容器を兼ねた注射器の滑栓であつて、ゴム弾性体からなり、その薬液との接触部分及び注射器外筒内面との摺動部分の全面を着色された厚さ0.010~0.1mmのテトラフロロエチレン樹脂フィルムにて積層した注射器用滑栓である。

本発明は第1図に示すように、ゴム弾性体滑栓基材5とその表面にTFEフィルムを積層したTFEラミネート部7からなる滑栓3において、該TFEラミネート部7が薬液8との接触部分のみならず、注射器本体外筒1の内面との摺動部全面に設けられていることを特徴とし、これにより充分な摺動性と耐薬品性が確保され、従来品のようなシリコンオイル塗布を要せず、医薬品の品質低下を防止できるものである。

本発明は、TFEフィルム積層を着色することにより、滑栓先端位置の確認が非常に良好となり、注射器外筒が光透過率の低い材質の場合は特に有利である。滑栓先端位置の確認が非常に良好であり、注射器外筒が光透過率の低い材質のものである場合に有利である。

前記のように、従来、摺動性を改善するには、シリコンオイルのような液状の潤滑剤が多く用いられる。しかしながら液状では薬液中に混入し易いので、混入の恐れのない固体である必要があり、且つそれが剥離しない様に滑栓に密着させる必要がある。

現在固体の既知物質の中ではフッ素系樹脂が一番摩擦抵抗が低い。例えばPP,PEが摩擦係数1~4に比べ、フッ素系樹脂のそれは、0.02~0.07と大変小さく摺動性も良好である。そのフッ素系樹脂の中でのTFEが0.02~0.03と最も摩擦係数が小さい。またTFEはPP,PEに比べ軟かくシール性が良いことも好都合である。

従つて、良好なる摺動性が要求される注射器滑栓のラミネート材にはTFEフィルムが最も適しているわけで、実際TFEフィルムにてラミネートした滑栓はシリコンオイルの使用なしでも、大変良好なる摺動性を有してすべての面で満足した。

又、本発明品を各種材質の注射筒(ガラス,PP,PE,ポリカーボネート)に試着し、その運動性を確認した際に次のような問題点の存在が判明した。すなわち外筒素材がガラスのような透明性の良好なるものでは、問題はなかったが、素材がプラスチックの場合、透明性が悪い為滑栓の先端の位置が容易には視認しづらい点がある。因に、光の透過率は、PPが50~90%PEが10~80%と極めて透明性が悪い。

これは、TFE本来の色が乳白色である為表面ラミネート部が乳白色になり外筒とのコントラスト差が無い為であつた。そこで本発明者らは着色したTFEフィルムを滑栓にラミネートする事で外筒とのコントラスト差をつけ本問題を解決した。TFEを着色する着色剤としては人体に無害でラミネート層から薬液中に溶出しないものであり、その色が強いコントラストを得られるものであれば特に限定されないが、例えば群青(ウルトラマリンブルー、英国レキット社製)がある。なおゴム材を着色してTFEフィルムをラミネートする方法も検討したが、ゴム材の黒色が不鮮明になつたり成形品に色むらが生じて好ましくなかつた。

本発明のTFEラミネート滑栓の内部を構成するゴム弾性体としては、イソブレンゴム、ブタジエンゴム、スチレンブタジエンゴム、エチレンプロピレンゴム、イソブレン-イソブチレンゴム類、ニトリルゴム等の合成ゴムや天然ゴムを主原料とし、それに充填剤、架橋剤等を配合したものを用いる。

尚、積層方法は、例えば特公昭57-53184号公報及び特願昭60-113255号明細書に記載されている方法を採用する事ができる。

又、積層するTFEフィルムの厚みは厚ければ厚い程工性は良好なるもその硬さ故にそのシール性は損なわれるので、0.010~0.2mmが好ましく、特に100 $\mu$ 以下が良好であつた。

以下図面を参照して本発明の注射器用滑栓を具体的に説明する。

第1図は本発明の実施態様を示す断面図であつて、注射器本体外筒1とピストンロッド2を有するデイスパーザブルタイプの注射器に、ゴム弾性体からなる滑栓基材5をTFEフィルム7でラミネートした本発明の滑栓3が使用されている例を示す。4は注射針、6はピストンロッド支持窪、8は薬液をあらわす。

第2図は本発明の別の実施態様を示す断面図であつて、あらかじめ注射器兼容器1に薬液8を充填し、それを本発明滑栓3にて密封した状態を示し、それが使用時注射補助具9にとりつける直前の状態を示す。注射補助具9

を滑栓3のネジ部6'にネジ込み、両頭針4'を滑栓3を貫通させ更に押すに事によって滑栓が第2図の右側へ移動してその分の液量が両頭針4'内へ流出し、針4内に達する。

第3図は本発明のさらなる実施態様を示す断面図であつて、注射器本体1にあらかじめ薬液8が充填され、本発明品の滑栓3にて密封された状態を示す。そして使用時はピストンロッド2を滑栓3のスクリー部6'にねじ込み使用される。

第4図及び第5図は本発明滑栓の具体例を示し、第4図のものは第1図で用いられた滑栓で第5図のものは第2図で用いられた滑栓である。

なお第1～5図の本発明の滑栓3において、その注射器外筒1の材質に応じて、ラミネート部7に着色TFEフィルムを用いることは言うまでもない。第6図は従来品の滑栓の一例を示す断面図である。

#### 〔実施例〕

予備試験：TFE、PE又はPPラミネート滑栓の摺動抵抗値の比較

#### ゴム組成：

ポリブタジエンゴム	80部	〔JSR BR01(商品名)日本合成ゴム製〕
ポリイソブレンゴム	20部	〔Nipol 2200(商品名)日本ゼオン製〕
湿式シリカ	15部	〔カーブレックス1120(商品名)塩野義製薬製〕
焼成クレー	20部	〔パーゲスアイスバーグ(商品名)パーゲスビグメント社製〕
カーボンブラック	5部	〔旭カーボン <sup>#</sup> 35(商品名)旭カーボン製〕
低分子量ポリエチレン	2部	〔ハイワックス <sup>#</sup> 110P(商品名)三井石油化学工業製〕
$\alpha$ 、 $\alpha'$ -ビス(4-tert-ブチルパーオキシ- $\eta$ -イソプロピル)ベンゼン	1.5部	〔パーブチルP(商品名)日本油脂製〕

#### ラミネートフィルム材

TFEフィルム：ネオフロン TFE75 $\mu$ m厚片面スパッタエッチング処理品(ダイキン工業製)

ポリエチレンフィルム：シヨウレックス75 $\mu$ m厚(昭和電工製)

ポリプロピレンフィルム：三井ポリプロ75 $\mu$ m厚(三井石油化学製)

上記ゴム組成配合比率のものを日本ゴム協会編「ゴム試験法」に準拠した操作でゴム用2本ロールを使用して混練を行い、得られた未加硫ゴムをシート状にし、これに上記の各ラミネート材(TFEについては処理面を)を重ね、第4図に示した滑栓の形状を有する下金型(窪み有り)にラミネート面が接するよう配置し、上金型(突起部有り)にて100kg/cm<sup>2</sup>、180℃、7分間加圧・加熱して圧縮成形を行つた。バリ部を打抜き、洗浄して6ml用ラミ

ネート滑栓を得た。これは薬液接触部分と外筒内面摺動部分の全面をラミネートしたものである。

各々のラミネート滑栓を、内面シリコン処理していないポリプロピレン製注射器外筒の最大目盛位置に挿入し、オートグラフDCS-100型(島津製作所製)を用い、200mm/分の押入スピードでその抵抗値を測定した。静摩擦力を初期値、動摩擦力を摺動値とした。この結果下表1に示すようにTFEラミネート滑栓が初期値、摺動値共に非常に小さく、シリコン油の存在なしでも充分に摺動性に優れていることが明らかである。

表 1

ラミネートフィルム材種類	初期値(g)	摺動値(g)
TFEフィルム	230～240	120～140
ポリエチレンフィルム	12000～14000	11000～12000
ポリプロピレンフィルム	9000～10000	7000～8000

#### 参考例

#### ゴム組成

ポリブタジエンゴム	68重量%	〔Nipol BR(商品名)日本ゼオン製〕
ポリイソブレンゴム	2.7重量%	〔Nipol IR(商品名)日本ゼオン製〕

補強剤 24.1 //

有機架橋剤 1.8 //

上記ゴム組成を用いた他は予備試験と同様の条件で、本発明のTFEラミネート滑栓を得た。

#### 実施例

TFEフィルムとして黒色に着色したTFEフィルムを使用した以外は参考例と同条件で、同形状の滑栓を作製した。なお着色方法は微粉末状TFEにカーボン5重量%を混合し、該混合物を焼結した後にスカイピング切削処理して着色TFEフィルムとした。

以上の参考例で得られた滑栓と実施例で得られた本発明の滑栓と、比較例1として、第6図に示すように薬液と接触する先端部と摺動部の一部のみをTFEラミネート

(着色なし)した他は同様の滑栓、比較例2として先端部と摺動部の全面をPPラミネート(着色なし)した他は同様の滑栓、さらにラミネートのされていない市販品、A、B、C、Dを比較例3～6とし、夫々について下記の各種試験を行い、その結果を評価した。試験項目及び結果、評価を表2に示す。表2の中でNDは検出限界以下を意味する。

#### 試験方法

##### i) 法定試験(A～D)

A、B、Cは厚生省告示第442号 ディスポーザブル注射筒基準、Dは第11改正日本薬局方輸液用ゴム栓試験法による。

## ii) 自主試験 (E~G)

摺動試験；針をつけない注射筒を固定し、プランジャロッドを押す事によつて滑栓が筒内を移動する。その時の荷重（初期値及び摺動値）を予備試験と同様に測定した。

ノッキング性試験（摺動値の変動）；手動にてピストンロッドを押し込みそれが連続的に滑らかに移動すれば良好とし、断続状態が有れば有り（不適）とする。ノッキング性は注射薬投薬量が目標規定値を正確に投与する為の重要な特性である。

脱気性；注射器を精製水を最大目盛吸収し、針先を上にした状態で1cc押し出した後に、目視にて筒内の泡の有無を確認した。泡が無いものを○印、有るものを×印で示す。

微粒子試験；注射器にて精製水を5cc迄吸い上げそれを押し出して集める。それを3回くり返して検液とし、30分放置後光学式微粒子測定機（RiON）を用いて、12cc測定して測定データとした。又検体は各例20本を測定した。表2には1本当り平均値を示す。

総合評価；◎非常に良好、△普通、×不適で示した。

表

2

試験項目			品	本発明品	本発明品 (着色)	比較品	比較品	市販品A	
			例	参考例	実施例	比較例 1	比較例 2	比較例 3	
			ラミネート材等	TFE全面	着色TFE全面	TFE先端	P.P全面	なし	
法定試験	A 溶出物試験(水)	外観		○	○	○	○	○	
		pH		+0.02	+0.02	+0.04	0.1	+0.30	
		重金属		ND	ND	ND	ND	ND	
		過マンガン酸カリ還元性物質		0.05	0.06	0.08	0.1	0.23ml	
		蒸発残留物		ND	ND	ND	ND	0.7mg	
	B 溶出物(溶剤)	トリフロロトリクロロエタン による溶出物(シリコーンオイル量)n=20		ND	ND	ND	ND	$\bar{x}=4985\mu\text{g}$ max=5380 $\mu\text{g}$ min=3730	
	C 物理試験	圧力試験		適	適	適	不適	適	
		吸引試験		//	//	//	不適	//	
		移動試験		//	//	不適	不適	//	
	D JPIXIによる溶出物試験	pH		-0.25	-0.28	-0.45	-0.35	+1.12	
		可視部透過率 VR 430Nm 650Nm		99.9% 100.0%	99.9% 100.0%	99.8% 100.0%	99.8% 99.9%	99.4% 99.7%	
		紫外吸収スペクトル220~350Nm		0.012	0.014	0.025	0.032	0.105	
		過マンガン酸カリウム還元性物質(OXD)		0.41ml	0.45ml	0.90ml	0.85ml	1.80ml	
	自主試験	E 物理試験	摺動試験初期値		230g	240g	10kg以上 測定不能	9.5kg	780g
			摺動試験摺動値		120g	140g	//	7.7kg	410g
ノッキング性				良好	良好	不適	不適	やや有り	
脱気性				○	○	○	○	×	
F 微粒子試験	微粒子	2 $\mu$ 以上		183	230			6581	
		5 $\mu$ //		49	58			2200	
		10 $\mu$ //		5	15			430	
		20 $\mu$ //		0	0			150	
		30 $\mu$ //		0	0			25	
		総合評価		◎	◎	×	×	△	

試験項目	品		市販品B	市販品C	市販品D	規格
	例		比較例 4	比較例 5	比較例 6	
	ラミネート材等		なし	なし	なし	
法定試験	A 溶出物試験(水)	外観	○	○	○	無色透明で異物なし(目視)
		pH	+0.25	+0.30	+0.04	2.0以下
		重金属	ND	ND	ND	2ppm以下
		過マンガン酸カリ還元性物質	0.31ml	0.25ml	0.12ml	2ml以下
		蒸発残留物	2.2mg	0.8mg	0.8mg	1.0mg以下
	B 溶出物(溶剤)	トリフロロトリクロロエタンによる溶出物(シリコンオイル量) <sub>n=20</sub>	$\bar{x}=3823 \mu g$ $\max=4800 \mu g$ $\min=3430$	$\bar{x}=3903 \mu g$ $\max=5100 \mu g$ $\min=3180$	$\bar{x}=3212 \mu g$ $\max=4320 \mu g$ $\min=2900$	5mg
	C 物理試験	圧力試験	適	適	適	
		吸引試験	//	//	//	
		移動試験	//	//	//	
	D JPIによる溶出物試験	pH	+2.05	+2.73	+0.59	ブランクとの差が1.0以内
		可視部透過率				
		VR 430Nm	88.0%	80.8%	99.8%	99.0%以上
		650Nm	93.1%	89.9%	100.0%	//
		紫外吸収スペクトル220~350Nm	0.760	1.256	0.036	0.2吸光度以下
自主試験	E 物理試験	摺動試験初期値	930g	850g	600g	
		摺動試験摺動値	390g	420g	330g	
		ノッキング性	やや有り	やや有り	やや有り	
		脱気性	×	×	×	
	F 微粒子試験	微粒子 2μ以上	5195	5036	3510	
		5μ //	1729	1669	1230	
		10μ //	382	402	165	
		20μ //	103	162	30	
		30μ //	15	48	4	
	総合評価		△	△	△	

## 試験結果

表-2の試験結果をまとめると次の如くである。

## A. 水による溶出物試験

ラミネートされたグループである参考例、実施例、比較例1、比較例2は比較例3～6に比べて、大きな差が認められた。特に、蒸発残留物についてが、規格ギリギリもしくは、大巾に規格値をオーバーしている検体(比較例4)が認められた。

## B. 溶剤による溶出物試験(シリコンオイル量試験)

トリフロロトリクロロエタンを用いて注射器に使用されている。シリコン量の測定を各例共20本の試験を行った。いずれも相当量のシリコンが使用されており規格値を上まわっているものも認められた。ラミネートされたグループは溶出物は検知でなかった。

## C. 物理試験(法定試験)

比較例1、2を除いてすべて規格を満足した。

比較例 1、2 はシリコンオイルを用いながつた為、摺動性を著しく悪かつた為であつた。

又、参考例及び実施例はシリコンオイルを用いながつた。にも、かかわらず良好な結果であつた。

#### D. 溶出試験

A、B より苛酷な条件によるので、滑栓の溶出品質の差が歴然と出た。本発明品が非常に優れていることがわかる。

#### E. 物理試験（自主試験）

移動荷重試験は実際に使用される状況を想定しての試験であるが、参考例及び実施例が他に比べて摺動性が優れている。又比較例 1、2 はシリコンオイルが無い為著しく摺動性が悪く、実使用には適さなかつた。ノツキング性試験は参考例及び実施例を除くどの検体にもノツキングが認められた。これは、シリコンコートする際の注射筒内壁及びプランジャー部への部分的コートムラが原因と思われる。脱気性試験はシリコンオイルの多い群で気泡存在が多く認められた。

#### F. 微粒子試験

これは本発明品がいかに微粒子異物が少ないかを示す例であり、 $2\mu$  クラスの微粒子異物は既存品の 35 分の 1 に軽減された。又  $20\mu$  以上に微粒子異物は 0 となつた。

#### 総合評価

以上の A～F のすべての試験において、本発明は比較品より優れていた。

〔発明の効果〕

本発明の滑栓は次の効果を奏する。

1) 現在市販の全部の注射器は摺動性向上の為シリコンオイルが使用されているが本発明によつてそれが必要となくなり、注射時に薬以外の物質が薬液へ混入する危険性から解放される。又微粒子異物も大巾に軽減された。

2) 滑栓からの溶出物が大変少ない為、容器兼注射器に使用しても、注射薬製造時の品質のまま長期間保存、保管が可能となつた。

3) 既存品の注射器へのシリコンコートムラに由来するノツキングから解放され、精密投薬が容易になつた。

4) 脱気性が良好となり、注射器への薬液吸入から投薬迄の脱気操作時間の短縮が図れた又その空気が人体へ誤投与される危険性が解消された。

5) TFE フィルムを黒色等に着色する事により、外筒が半透明な素材であつても、その移動確認が容易である。

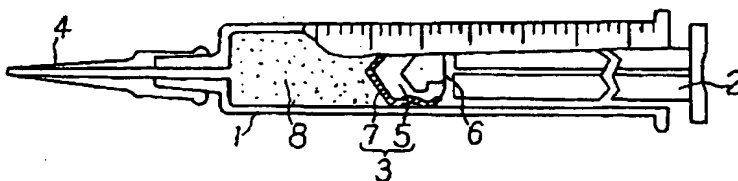
#### 【図面の簡単な説明】

第 1 図ないし第 3 図は本発明の滑栓を注射器に適用した実施態様を説明する断面図である。第 1 図はデイスパーザルタイプ注射器、第 2 図及び第 3 図は注射器兼容器の例である。

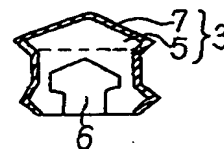
第 4 図及び第 5 図は本発明の滑栓の例を示す断面図である。

第 6 図は従来品の滑栓で、薬液との接触部分のみフツ素系樹脂でラミネートされたものを注射器に適用した例を示す断面図である。

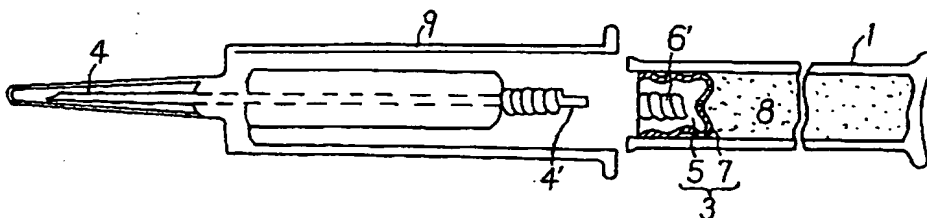
【第 1 図】



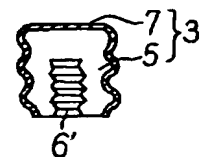
【第 4 図】



【第 2 図】

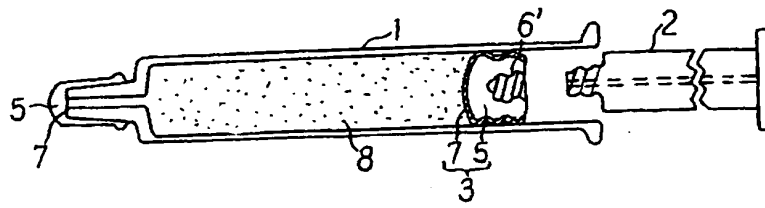


【第 5 図】



(8)

【第3図】



【第6図】

